

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-198137

⑬ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)7月17日

A 61 K 47/02
31/40
47/02
C 01 D 7/38

ADZ G 7624-4C
Z 7475-4C
7624-4C
7508-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全3頁)

⑮ 発明の名称 無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法

⑯ 特 願 平2-332014

⑰ 出 願 平2(1990)11月28日

⑱ 発 明 者 野 口 哲 男 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内
⑲ 発 明 者 五 十 部 稔 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内
⑳ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

明細書

1. 発明の名称

無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法

2. 特許請求の範囲

(1) 除菌濾過した炭酸ナトリウム水溶液を噴霧乾燥することを特徴とする無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法。

(2) 医薬品と共に製剤中に使用するための請求項

(1)記載の無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法。

(3) 医薬品がメロベネムであることからなる請求項(2)記載の無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は無菌製剤に用いられる無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法に関するものである。

〔従来技術・発明が解決しようとする課題〕

無菌乾燥炭酸ナトリウムは種々の抗生物質注射剤の溶解補助剤或はpH調整剤として使用されている。従来、無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法としては溶液から結晶化し、加熱して得る方法(晶析

法)、あるいは炭酸水素ナトリウムを高温で分解させる方法が知られている。しかし、晶析法による乾燥炭酸ナトリウムの製造に於いては、水中での溶解度の温度依存性を利用する方法では収率が低く、有機溶媒を添加して沈殿させる方法では有機溶媒が残留しやすい。また炭酸水素ナトリウムを沈殿させ、これを高温で分解させる方法では化学反応を利用するため反応終点の決定が難しいといった問題がある。

〔課題を解決するための手段〕

上記の問題を解決するために本発明者らは鋭意検討した結果、噴霧乾燥法により無菌乾燥炭酸ナトリウムが容易にかつ連続的に得られることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は除菌濾過した炭酸ナトリウム水溶液を噴霧乾燥することを特徴とする無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法に関するものである。

ここで無菌とは日本薬局方記載の無菌試験法に適合することを意味し、乾燥炭酸ナトリウムは日本薬局方「乾燥炭酸ナトリウム」の規格に適合す

るものをいう。

次に、無菌乾燥炭酸ナトリウムの製造方法について詳細に述べる。

炭酸ナトリウム或は乾燥炭酸ナトリウムは水、好ましくは注射用水に溶解される。この溶解液に存在する異物粒子は一般に濾過工程により除去される。濾過に用いる濾材としては孔径 0.2 ミクロン以下のフィルターが望ましい。濾過された溶解液は常法により滅菌されたスプレードライヤー中に噴霧され、熱風により乾燥される。乾燥室入口温度は 100℃～300℃、好ましくは 200℃～260℃である。また、噴霧される炭酸ナトリウム水溶液の濃度は 1～30% (重量/重量)、送液速度は 1g/分～1000g/分の範囲で行なう。噴霧乾燥により得られた無菌乾燥炭酸ナトリウムは、公知の方法、例えばサイクロン等により滅菌された容器に捕集される。

また、本発明方法によれば、噴霧乾燥条件を調節することにより、粒子径 2～1000 ミクロンの無菌乾燥炭酸ナトリウムを得ることができる。

R, 5 S, 6 S, 8 R, 2' S, 4' S) - 3 - [4 - (2-ジメチルアミノカルボニルピロリジンチオ) - 4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル) - 1-アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸。その製造方法は特開昭 64-79180 号公報に記載されている。) と混合した場合に良好な混合性を示す (実験例 1)。

(実施例)

以下に実験例及び実施例を挙げて本発明を具体的に示すが、これに限定されるものでないことは勿論である。

実験例 1

実施例 1 で得られた無菌乾燥炭酸ナトリウム 1 kg と無菌のメロベネム 5 kg を力価を滅菌した容器に入れ、常法により 30 分混合した。この混合物から 0.7 g ずつランダムに 10 点サンプリングし、メロベネムの含量を測定した時の変動係数は 0.8% であった。

すなわち、送液速度を大きくする、或いは、炭酸ナトリウム水溶液の濃度を高くすることによって粒子径の大きな無菌乾燥炭酸ナトリウムが得られる。粒子径の小さな無菌乾燥炭酸ナトリウムを得るためには反対に送液速度を小さくする、或いは炭酸ナトリウム水溶液の濃度を低くすればよい。

噴霧装置としては二流体ノズルを用いる場合には、噴霧空気圧を調節することで、噴霧により生成する液滴径を調節して粒子径を変えることができる。すなわち、噴霧空気圧を大きくすれば液滴径が小さくなり、粒子径を小さくすれば逆の結果が得られる。

噴霧装置としては加圧ノズルを用いる場合には、二流体ノズルを用いた場合と比較して、粒子径の大きな無菌乾燥炭酸ナトリウムが得られる。

(発明の効果)

本発明により高収率で、有機溶媒を含まない簡便な無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法が提供される。

本発明に記載の方法により得られる無菌乾燥炭酸ナトリウムは、医薬品、特にメロベネム (4

実施例 1

無水炭酸ナトリウム 18 kg を注射用蒸留水 72 kg に溶解し、常法により除菌フィルターにより濾過して滅菌した容器に貯えた。この溶液を内部を無菌に保ったスプレードライヤーにて噴霧乾燥し、滅菌した容器内に捕集して無菌乾燥炭酸ナトリウム 16 kg を得た。

スプレードライヤー運転条件：二流体ノズル型、噴霧空気圧 1.5 kg/cm²、乾燥室熱風入口温度 250℃、排風温度 140℃、送液速度 50 g/分。

得られた無菌乾燥炭酸ナトリウムは日本薬局方記載の乾燥炭酸ナトリウムの規格試験に適合し、その粒子径は 5～30 ミクロンであった。

実施例 2

下記条件以外は実施例 1 と同じ方法を用い、無菌乾燥炭酸ナトリウム 15 kg を得た。

スプレードライヤー運転条件：二流体ノズル型、噴霧空気圧 2.5 kg/cm²、乾燥室熱風入口温度 240℃、排風温度 130℃、送液速度 51 g/分。

得られた無菌乾燥炭酸ナトリウムは日本薬局方記載の乾燥炭酸ナトリウムの規格試験に適合し、その粒子径は5～20ミクロンであった。

なお、噴霧装置としては加圧ノズルを用い、噴霧空気圧25～30kg/cm²で行なった場合は、粒子径20～50ミクロンの無菌乾燥炭酸ナトリウムが得られる。

実施例 3

実施例1で得られた無菌乾燥炭酸ナトリウム3.1kgと無菌のメロベネム15kg力価を滅菌した容器に入れ、常法により混合した。この混合物を滅菌したガラスバイアル内に0.7gずつ無菌的に充填し、滅菌したゴム栓にて密封した後巻締めを行って用時溶解型の注射剤を得た。

特許出願人 住友製薬株式会社

